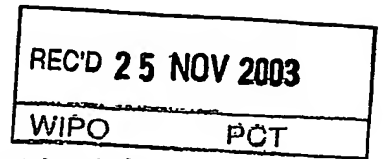


证 明



本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日： 2003 09 11

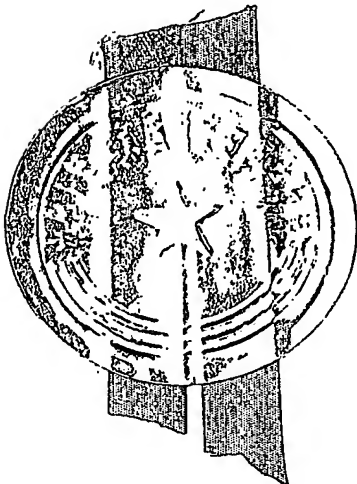
申 请 号： 03 1 56876.9

申 请 类 别： 发明

发明创造名称： 含阿维菌素类抗寄生虫药物的长效注射剂

申 请 人： 王玉万

发明人或设计人： 王玉万； 潘贞德； 戴晓曦



**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

中华人民共和国
国家知识产权局局长

王 景 川

2003 年 10 月 22 日

权 利 要 求 书

1、一种含阿维菌素类药物的兽用长效注射剂，其特征在于制剂组成为：

a、阿维菌素类药物 0.5~30% (W/V)；

b、二甲基硅油至 100% (V/V)；

c、制剂中还可加入其它助剂，如稳定剂、抗氧化剂和局部止痛剂。

2、按权利要求 1 的制剂，其特征在于所述的阿维菌素类抗寄生虫药物包括：阿维菌素 abamectin、伊维菌素 ivermectin、爱玛菌素 emamectin、艾普瑞菌素 eprinomectin、道拉菌素 doramectin、莫西菌素 moxidectin、4"-O-氨基甲酰基甲基-阿维菌素 B1 及其它阿维菌素衍生物。

3、按权利要求 1 的制剂，其特征在于所述的稳定剂包括非离子表面活性剂和助悬剂。

4、按权利要求 3 所述，其特征在于所述的非离子表面活性剂和助悬剂为：甘油脂肪酸酯、聚甘油脂肪酸酯、蔗糖酯、去水山梨醇高级脂肪酸酯 Span、聚氧乙烯去水山梨醇高级脂肪酸酯缩合物 Tween、聚氧乙烯高级脂肪酸的缩合物 Myrjs、聚氧乙烯与高级脂肪醇的缩合物 Brij's、平平加 Paregal、乳化剂 OP、聚氧乙烯蓖麻油缩合物、聚氧乙烯氢化蓖麻油缩合物、普流罗尼 Pluronic、40℃ 以下为固体状态的脂肪酸酯类，如氢化蓖麻油、巴西蜡；特别优选的稳定剂为：Tween、Span、乙基纤维素或氢化蓖麻油，它们可二种或二种以上联合应用。

5、按权利要求 1~4 所述，其特征在于优选的制剂组成为：

a、阿维菌素类药物 1~10% (W/V)

b、氢化蓖麻油 0~10% (W/V)

c、黏度小于 100mm²/S 的二甲基硅油至 100% (V/V)

d、还可加入抗氧剂和局部止痛剂

6、按权利要求 5 所述的制剂，其特征在于所述制剂的制备方法为：

方法 (1)：取阿维菌素类药物，加入 2~5 倍量的乙醇或丙酮或其它低沸点的有机溶剂，加入或不加入氢化蓖麻油，于 85℃ 左右溶/溶解，在搅拌条件下冷却，之后加入二甲基硅油至终体积，减压除去乙醇或丙酮或其它低沸点的有机溶剂，均质化（如过胶体磨），即得。

方法(2): 取阿维菌素类药物和氢化蓖麻油, 加入少量的二甲基硅油, 于 90℃左右使之熔化, 然后在搅拌条件下冷却制成膏状或较粘稠的液体, 研磨(如过胶体磨或球磨), 在阿维菌素类药物细度达到 100 μm 以下时, 加入剩余介质至终体积, 即得。

方法(3): 将已微粉化(细度小于 100 μm)的阿维菌素类药物分散于已熔化的氢化蓖麻油中, 之后加入二甲基硅油, 均质化, 再加入剩余介质至终体积。

方法(4): 将含阿维菌素类药物和氢化蓖麻油的固体分散体分散于二甲基硅油中, 在搅拌条件下, 于 90℃左右加热, 待熔化后, 冷却并继续搅拌至均质化, 加入剩余介质及助剂至终体积。

方法(5): 将含阿维菌素类药物和氢化蓖麻油的固体分散体分散于二甲基硅油中, 研磨(如过胶体磨或球磨), 均质化, 在固体分散体细度小于 120 μm 时, 加入二甲基硅油及助剂至终体积。

7、按权利要求 1~4 所述, 特征在于制剂组成及制备方法如下:

(1) 制剂组成: a、阿维菌素类药物/氢化蓖麻油固体分散体或阿维菌素类药物/氢化蓖麻油/乙基纤维素固体分散体 2~30% (W/V); b、二甲基硅油至 100% (V/V); c、制剂中还可加入非离子表面活性剂、抗氧化剂、局部止痛剂。

(2) 制备方法: 取含阿维菌素类药物和氢化蓖麻油组合的固体分散体微粉或含阿维菌素类药物/氢化蓖麻油/乙基纤维素的固体分散体, 分散于二甲基硅油中, 均质化(可采用机械研磨法, 如用胶体磨研磨), 在固体分散体微粉细度小于 100 μm 时, 加入剩余介质至终体积。

8、优选阿维菌素或伊维菌素或道拉菌素或莫西菌素与二甲基硅油和氢化蓖麻油组合, 制备兽用长效注射剂; 制剂中活性成份的适宜含量为 2~20% (W/V), 最适含量为 4~10% (W/V); 氢化蓖麻油的适宜含量为 0.2~5% (W/V), 最适含量为 0.5~2.5% (W/V)。制剂分散介质为二甲基硅油, 制剂中还可含有 0.5~2% 的乙基纤维素。

9、按权利要求 1~8 所述, 其特征在于所述的制剂用于动物寄生虫病防治, 适于注射给药, 优选皮下注射给药, 特别优选在动物的耳背部或颈部或背部经皮下注射本制剂, 给药剂量为 0.2~6mg 活性成份/公斤体重 (kg b.w.), 适宜给药剂量为 1~3mg 活性成份/kg b.w.。

说明书

含阿维菌素类抗寄生虫药物的长效注射剂

发明领域

本发明是一种兽用抗寄生虫制剂，具体的说是以二甲基硅油(dimethicone)或二甲基硅油和氢化蓖麻油或二甲基硅油/乙基纤维素/氢化蓖麻油为缓释载体材料来制备含阿维菌素类抗寄生虫药物的兽用长效注射剂。

背景技术

1、阿维菌素类抗寄生虫药物包括：阿维菌素 abamectin、伊维菌素 ivermectin、爱玛菌素 emamectin、艾普瑞菌素 eprinomectin、道拉菌素 doramectin、莫西菌素 moxidectin、4''-O-氨基甲酰基甲基-阿维菌素及其它阿维菌素衍生物，本发明所指的阿维菌素类抗寄生虫药物或阿维菌素衍生物在专利 CN 1345327A (WO00/58328) 中有具体的描述。在化学结构方面，阿维菌素类抗寄生虫药物都具有大环内酯结构，因此，又称之为大环内酯类抗寄生虫药物。它们对广泛寄生于动物体内的线虫和外寄生虫（螨、蜱、虱、蝇蛆等）有高效的驱杀作用，已市售的制剂以每公斤体重 0.2~0.4mg 的剂量给药，即可达到 95% 以上的驱除率，药效期可维持 10~20 天。高活性是阿维菌素类药物适于制备长效注射剂的重要生物学基础。

2、阿维菌素类药物是一种强疏水性药物，这是阿维菌素类药物可制备成长效注射剂的化学基础。

3、阿维菌素类药物不具有杀卵作用，而疥螨和吸血虱等寄生虫从卵发育为成虫的生活周期大都在 20 天左右，因此，用普通注射剂或口服制剂防治这些寄生虫，往往需要两次或两次以上用药，才可能达到有效的防治目的；另外，线虫等寄生虫在环境中广泛存在，对动物存在着反复侵染的机会；长效注射剂，可一次用药，达到长时间的防治效果。这些问题的存在，向我们展示出开发阿维菌素类长效注射剂有着广阔的市场前景。

4、二甲基硅油是一种强疏水性油状液体，在生理活性上表现出极端惰性，

并且无刺激性和致敏性，虽然有报导：“由于硅油在肌肉组织内不被吸收，而可能导致颗粒性肉芽肿，故不宜用在注射剂中”（指医用注射剂）。但我们的实验表明，用二甲基硅油为介质制备兽用注射剂，采用经皮下注射方法给药，对注射部位不会产生肉芽肿等副作用。

阿维菌素类药物在二甲基硅油中的溶解度极低（小于 0.01%），因此，以二甲基硅油为分散介质来制备含阿维菌素类药物的混悬注射剂，比用植物油、水或其它有机溶剂为介质时，缓释效果更好。

黏度小于 $100\text{mm}^2/\text{S}$ 的二甲基硅油流动性较好，因此，优选黏度小于 $100\text{mm}^2/\text{S}$ 的二甲基硅油为本发明制剂的液体分散介质。

在制剂制备过程中加入少量的氢化蓖麻油或氢化蓖麻油/乙基纤维素，可起到阻止晶核长大的作用，并且氢化蓖麻油和乙基纤维素具有稳定制剂（助悬）和增加缓释效果的作用。实验表明：氢化蓖麻油在二甲基硅油中即不溶解也不溶胀，因此，将阿维菌素类药物与氢化蓖麻油组合的固体分散体以微粉状态分散于二甲基硅油中制备的注射剂，其稳定性、流动性、通针性、缓释效果都比公开专利中描述的制剂更好。因此，优选二甲基硅油与氢化蓖麻油组合，制备成液体或粘稠液体或半固体制剂（油膏），该制剂于动物耳后部皮下注射，持效期可达 120 天以上。宰杀动物时弃去注射药物的耳朵，从而弃除了药物残留较多的注射部位，因此可显著缩短休药期近 20 余天。

5、阿维菌素类药物在本发明制剂中可以细微颗粒状态（小于 $30\mu\text{m}$ ）存在，也可以固体分散体状态存在。实验表明，采用气流粉碎法来粉碎阿维菌素类药物很难达到理想的细度，并且耗能大、有粉尘污染、难以达到无菌操作等要求。因此，本发明优先选择微粉结晶法制备阿维菌素类药物的超微粉。其方法原理是：将阿维菌素类药物与氢化蓖麻油用低沸点的有机溶剂（如乙醇、乙酸乙酯或三氯甲烷等）在加热条件下溶解和熔化，之后冷却并在搅拌条件下加入二甲基硅油，阿维菌素类药物即以微晶状态析出；也可将阿维菌素类药物分散于少量的二甲基硅油中制成粘稠状液体，采用湿法研磨（如用球磨机或胶体磨进行研磨），之后加入剩余介质至终体积。也可将阿维菌素类药物与氢化蓖麻油组合制备成固体分散体，将固体分散体研磨成微粉状，分散于二甲基硅油中，制备成本发明注射剂。

6、本发明的长效制剂，按 $1\sim 3\text{mg}$ 阿维菌素类药物/ kg b.w 的剂量注射给药，

一次用药后其药效维持时间可达 60~120 天或更长。并且通过改变给药剂量可改变药效维持时间。

综上所述，用二甲基硅油为缓释介质制备的长效注射剂具有如下优点：

(1)、缓释效果优于已市售制剂和公开专利中描述的制剂；(2)、对注射部位的损伤程度小于已市售制剂和公开专利中描述的制剂；(3)、制剂稳定性好；(4)、制造成本低，工艺简单，易操作；(5)、制剂通针性好，这一点，是用其它液体为分散介质不可比拟的。

发明内容

本发明的含阿维菌素类药物的长效注射剂，其特征在于制剂组成为：a、阿维菌素类药物 0.5~30% (W/V)；b、二甲基硅油至 100% (V/V)；c、制剂中还可加入其它助剂，如稳定剂、抗氧化剂和局部止痛剂。

所述的阿维菌素类抗寄生虫药物包括：阿维菌素 abamectin、伊维菌素 ivermectin、爱玛菌素 emamectin、艾普瑞菌素 eprinomectin、道拉菌素 doramectin、莫西菌素 moxidectin、4"-O-氨基甲酰基甲基-阿维菌素 B1 及其它阿维菌素衍生物，它们在专利 CN1345327A (WO00/58328) 中有具体的描述。

所述的稳定剂包括：非离子表面活性剂和助悬剂。优选的稳定剂包括：甘油脂肪酸酯、聚甘油脂肪酸酯、蔗糖酯、去水山梨醇高级脂肪酸酯 Span、聚氧乙烯去水山梨醇高级脂肪酸酯缩合物 Tween、聚氧乙烯高级脂肪酸的缩合物 Myrjs、聚氧乙烯与高级脂肪醇的缩合物 Brij's、平平加 Paregal、乳化剂 OP、聚氧乙烯蓖麻油缩合物、聚氧乙烯氢化蓖麻油缩合物、普流罗尼 Pluronic、40℃ 以下为固体状态的脂肪酸酯类，如氢化蓖麻油、巴西蜡；特别优选的稳定剂为：Tween、Span 和氢化蓖麻油，它们可联合应用。

本发明优选的制剂组成及制备方法为：

制剂组成：a、阿维菌素类药物 1~10% (W/V)；

b、氢化蓖麻油 0~10% (W/V)；

c、二甲基硅油（黏度小于 50mm²/S）至 100% (V/V)。

制备方法：

方法 (1)、取阿维菌素类药物，加入 2~5 倍量的乙醇或丙酮等低沸点有机溶

剂，加入或不加入氢化蓖麻油，于 85℃左右溶/溶解，在搅拌条件下冷却，并加入二甲基硅油至终体积，减压除去乙醇或丙酮等低沸点有机溶剂，均质化（如过胶体磨），即得。

方法（2）、取阿维菌素类药物和氢化蓖麻油，加入少量的二甲基硅油，制成膏状后，研磨，在阿维菌素类药物细度达到 100 μm 以下时，加入剩余介质至终体积，即得。

方法（3）、将已微粉化（细度小于 100 μm）的阿维菌素类药物分散于已熔化的氢化蓖麻油中，之后加入二甲基硅油，过胶体磨，研磨，再加入剩余介质至终体积。

本发明制剂还可是如下组成及制备方法。

（1）制剂组成：a、阿维菌素类药物/氢化蓖麻油固体分散体或阿维菌素类药物/氢化蓖麻油/乙基纤维素固体分散体 2~30%（W/V）；b、二甲基硅油至 100%（V/V）；c、制剂中还可加入非离子表面活性剂、抗氧化剂、局部止痛剂。

（2）制备方法：取含阿维菌素类药物和氢化蓖麻油组合的固体分散体微粉，分散于二甲基硅油中，均质化（可采用机械研磨法，如用胶体磨研磨），在固体分散体微粉细度小于 100 μm 时，加入剩余介质至终体积。

本发明特别优选黏度小于 50 mm²/S 的二甲基硅油用于制备含阿维菌素类药物的缓释注射剂。

本发明特别优选伊维菌素或道拉菌素与二甲基硅油和氢化蓖麻油组合，制备兽用长效注射剂；制剂中活性成份的适宜含量为 2-20%（W/V），最适含量为 4-10%（W/V）；氢化蓖麻油的适宜含量为 0.2-10%（W/V），最适含量为 0.5-2.5%（W/V）。

本发明中所述的局部止痛剂包括：三氯叔丁醇、苯甲醇、普鲁卡因、丁卡因、利多卡因等局部止痛药物。所述的抗氧化剂是油溶性抗氧化剂。

本发明制剂适用于动物寄生虫病防治，注射给药，优选皮下注射给药，给药剂量为 0.2~6mg 活性成份/kg b.w.，适宜给药剂量为 1~3mg 活性成份/kg b.w.。

具体实施方式

下面用实例予以说明本发明制剂，但实例不限制本发明的范围，本发明的范围与核心内容依据权利要求书加以确定。

实例 1、制备含 10%伊维菌素的混悬注射剂

取 1g 伊维菌素，加入 3ml 乙醇，于 90℃溶解，之后在搅拌条件下冷却并加入 5ml 黏度为 100mm²/S 的二甲基硅油，继续搅拌，并减压除去乙醇，再加入二甲基硅油至终体积，即得。

实例 2、制备含 5%伊维菌素的混悬注射剂

取 1 kg 伊维菌素、0.15 kg 氢化蓖麻油，加入 5L 黏度为 50mm²/S 的二甲基硅油，于 90℃溶解，之后在搅拌条件下冷却制成膏状，过胶体磨，研磨，加入二甲基硅油至终体积，即得。

实例 3、制备含 20%伊维菌素的混悬注射剂

取 2g 伊维菌素、0.2g 氢化蓖麻油，加入 6ml 乙醇，于 90℃溶解，之后在搅拌条件下冷却，同时加入 8ml 冷的黏度为 50mm²/S 的二甲基硅油，继续搅拌，并减压除去乙醇，即得膏状混悬注射剂。

本剂用于牛、羊寄生虫病防治，采用耳后皮下注射给药，给药剂量为 2-3mg/公斤/体重，一次注射（埋植），药效持续时间在 120 天以上。本剂用普通注射器（用 16 号以上针头）采用皮下注射的方法即可完成给药（埋植）过程，无需手术，因此优于固体埋植剂。

实例 4、制备含 5%伊维菌素的长效注射剂

取含伊维菌素 71.4%、氢化蓖麻油 28.6%（W/W）的固体分散体微粉（细度小于 200 μm）14 公斤，加入二甲基硅油 90 升，混匀，过胶体磨，研磨至固体分散体的细度小于 100 μm 时，再加入 100 升二甲基硅油，混匀，即得。

实例 5、制备含 5%伊维菌素的混悬注射剂

取 1g 伊维菌素、0.15g 氢化蓖麻油，加入 3ml 乙醇，于 90℃溶解，之后在搅拌条件下冷却，并加入 9ml 黏度为 20mm²/S 的二甲基硅油，继续搅拌，并减压除去乙醇，再加入二甲基硅油至终体积，即得。

实例 6、本实例是实例 5 制剂血药浓度分析实验

实验动物为绵羊，按 50 公斤体重皮下注射实例 5 制剂 1.5ml，定时采集实验羊血样，测定血浆中伊维菌素浓度，测定方法为荧光-高压液相色谱法，实验结果如下表：

| 取 样 时 间 (天) | 1 | 2 | 3 | 5 | 7 | 10 | 35 | 50 | 65 | 80 | 95 |
|-----------------|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|
| 血药浓度 (ng/ml) | 7 | 12 | 16 | 18 | 25 | 17 | 11 | 6 | 4 | 2 | 1.1 |

实例 7、制备含伊维菌素 6%的长效注射剂

取 9 Kg 伊维菌素/氢化蓖麻油 (1:2, w/w) 固体分散体微粉 (细度小于 300 μm) 和 4.5 Kg 伊维菌素/氢化蓖麻油 (2:1, w/w) 固体分散体微粉 (细度小于 300 μm)，加入 30~50 升 20mm²/S 的二甲基硅油，用胶体磨或球磨机，研磨至体系中固体分散体细度小于 100 μm ，加入 20mm²/S 的二甲基硅油至终体积 (100 升)。

实例 8、本实例是实例 7 制剂与 6%伊维菌素水悬剂的血药浓度分析比较

实验动物为绵羊，分两组，每组 5 只，第 1 组：按 50 公斤体重皮下注射实例 7 制剂 1.5ml (1.8mg 伊维菌素/Kg b.w.)；第 2 组：注射 6%伊维菌素水悬剂 (6%伊维菌素、20% 1, 2-丙二醇、12%聚乙二醇 10000、水加至 100%) 1.5ml (1.8mg 伊维菌素/kg b.w.)，定时采血，测定血浆中伊维菌素浓度 (ng/ml)，结果如下表 (表中数字为平均值)：

| 取 样 时 间 (天) | 1 | 3 | 5 | 7 | 10 | 35 | 50 | 65 | 80 | 100 | 120 |
|----------------|----|----|----|----|----|-----|-----|----|-----|-----|-----|
| 第 1 组 | 5 | 11 | 14 | 22 | 22 | 15 | 9 | 8 | 6 | 4 | 4 |
| 第 2 组 | 16 | 35 | 28 | 19 | 11 | 6.7 | 3.8 | 3 | 0.9 | 0 | 0 |

实例 9、实例 7 制剂给药剂量不同时在绵羊体内的血药浓度变化

实验动物为绵羊，分两组，每组 5 只羊，第 1 组，注射实例 7 制剂 1ml/50Kg b.w. (1.2mg 伊维菌素/Kg b.w.)；第 2 组，注射实例 7 制剂 1.5ml/50Kg b.w. (1.8mg 伊维菌素/Kg b.w.)；不同时间取血样，测定血浆中伊维菌素浓度 (ng/ml)，结果

如下表所示（表中数字为平均值）。

| 取 样 时 间 (天) | 3 | 5 | 7 | 10 | 30 | 50 | 70 | 90 | 110 |
|----------------|---|----|----|----|----|----|----|-----|-----|
| 第 1 组 | 6 | 11 | 16 | 21 | 14 | 6 | 4 | 1.5 | 0.6 |
| 第 2 组 | 7 | 16 | 18 | 24 | 17 | 11 | 7 | 4 | 3 |

以上实例和说明书中其它内容明确了本发明的宗旨，但说明书中描述的内容和具体的实例不能限制本发明的权利要求范围。本发明的权利要求范围在权利要求书中已做了明确的阐述。

另外，本行业所熟知的关于注射剂制备的常识性知识（如无菌操作、材料灭菌等），实例中并没有详细描述，这并不意味着制备本发明制剂不要求如此去做，这是应当说明的问题。